

신이식 환자에 있어서 이식 초기의 요산 수치와 사구체 여과율 변화량과의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실², 신장질환 연구소³

박선영^{1, 3} · 김동기^{1, 3} · 장제현^{1, 3} · 김현욱^{1, 3} · 김은영^{1, 3} · 박정탁^{1, 3} · 장태익^{1, 3}
유태현^{1, 3} · 김범석^{1, 3} · 강신욱^{1, 3} · 이호영^{1, 3} · 한대석^{1, 3} · 김명수^{2, 3} · 김순일^{2, 3} · 최규현^{1, 3}

The Effect of Uric Acid on GFR in Early Period after Kidney Transplantation

Sun Young Park, M.D.^{1, 3}, Dong Ki Kim, M.D.^{1, 3}, Jae Hyun Chang, M.D.^{1, 3}, Hyun-Wook Kim, M.D.^{1, 3},
Eun Young Kim, M.D.^{1, 3}, Jung Tak Park, M.D.^{1, 3}, Tae Ik Chang, M.D.^{1, 3}, Tae-Hyun Yoo, M.D.^{1, 3},
Beom Seok Kim, M.D.^{1, 3}, Shin-Wook Kang, M.D.^{1, 3}, Ho Yung Lee, M.D.^{1, 3}, Dae-Suk Han, M.D.^{1, 3},
Myoung Soo Kim, M.D.^{2, 3}, Soon Il Kim, M.D.^{2, 3} and Kyu Hun Choi, M.D.^{1, 3}

Department of Internal Medicine¹ & Department of Surgery², The institute of Kidney Disease³
College of Medicine Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: Hyperuricemia is a common complication occurring shortly after kidney transplantation. Although increased uric acid level is a risk factor for cardiovascular disease and mortality, the relationship between uric acid level and graft function after transplantation has been a controversial issue. Therefore, we investigated the effects of uric acid on glomerular filtration rate (GFR) and graft survival in the early periods of kidney transplantation.

Methods: Data were collected from 245 patients who underwent kidney transplantation between 2002 and 2004 at Yonsei University Medical Center. Uric acid level and estimated GFR were measured monthly during the first 6 months and then yearly for 3 years.

Results: The mean age of the study population was 40.2 ± 11.7 years. The proportion of patients with hyperuricemia (uric acid ≥ 6.8 mg/dL) showed increment during the 3 year follow up. Increased serum uric acid level showed a negative correlation with estimated GFR during the initial 6 months after transplantation ($r = -0.026$, $p < 0.05$). In Kaplan-Meier analysis, patients with a mean uric acid level higher than 6.8 mg/dL during the first 6 months showed a lower cumulative graft survival during the consecutive 3 years compared to patients with a uric acid level lower than 6.8 mg/dL (HR 1.7, $p = 0.003$).

Conclusion: Uric acid levels were associated with the changes of GFR in the initial 6 months of kidney transplantation, and the hyperuricemia during the early stages of transplantation might influence the long term graft survival.

Key Words: Uric acid, Kidney transplantation, Glomerular filtration rate

서 론

혈중 요산 수치의 증가는 신부전의 발생과 관련이 있는 것

접수: 2008년 7월 24일, 승인: 2008년 9월 8일
책임저자: 최규현 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)2228-1953, Fax: 02)393-6844
E-mail: khchoi6@yuhs.ac

으로 이미 잘 알려져 있으나¹⁻³⁾, 혈중 요산 수치의 증가가 신
기능의 악화 및 진행의 직접적인 위험요인이거나 보다는 신
기능 악화에 대한 일종의 표지자로서 생각되어 왔다^{3, 4)}. 혈중
요산 수치의 증가는 신기능 저하에 따른 사구체 여과율
(Glomerular filtration rate, GFR)의 감소로 인한 요산의
정소를 감소로부터 비롯된 결과일 수 있으나, 한편으로는 고
요산혈증 자체가 신독성 물질로서 신질환을 유발할 수 있음

이 보고된 바 있다²⁾. 또한 고요산혈증이 고혈압을 비롯한 심혈관계 질환 및 신질환의 다른 위험 요인들과 연관이 있다는 연구 결과가 보고되면서 혈관 질환 및 고혈압의 병태생리 뿐만 아니라 신질환의 진행에 있어서 요산이 직접적이고 독립적 역할을 할 것이라는 의견이 최근 여러 연구에서 제기되고 있다^{2, 4-6)}. 고요산혈증은 혈관내피세포의 기능부전, 혈관근육세포의 증식, interleukin-6 (IL-6)의 합성 증가, 인슐린 저항성, 그리고 내피세포의 nitric oxide 생성 장애 등에 관여하여 신질환의 진행에 영향을 주는 독립적 요소로 작용한다⁵⁾. IgA 신증, 당뇨병성 신증, 심지어 정상 신기능을 가진 환자에서 고요산혈증이 신질환의 진행과 관련이 있다는 일부 연구들이 있다^{5, 7, 8)}. 그러나 이와는 달리 고요산혈증과 신질환의 진행 사이에 중대한 관련성이 없다고 보고한 연구도 있어^{9, 10)}, 고요산혈증이 신질환의 진행에 미치는 영향 및 고요산혈증의 임상적 의의에 대해서 여전히 논란이 많은 상태이다²⁾. 이러한 논란의 대부분은 증가된 요산 수치와 다른 위험요인 사이의 복잡한 역학 관계와 요산의 독립적 영향을 분리시켜 설명하기가 매우 어렵기 때문으로 생각된다²⁾.

고요산혈증은 신이식 환자에서 흔히 일어나는 합병증으로 이식 초기에 많이 발생한다. 신이식 후 고요산혈증의 발생은 면역억제제의 사용이 주된 원인이나 이뇨제의 사용, 이식신 부전, 그리고 비만 등 다른 부가적인 위험요인들과도 밀접한 관련이 있다. 고요산혈증은 신부전 환자에서의 미진거지로 이식신 기능 악화 및 이식신 소실에 영향을 끼칠 뿐만 아니라 심혈관계 질환과 사망률에 대한 위험요인으로 임상적으로 중요한 문제로 생각되나, 고요산혈증과 신질환 사이의 복잡한 양방향성 관계로 인하여 고요산혈증이 이식신 기능에 미치는 영향에 대해서 논란이 많으며 이에 대한 연구가 아직까지는 부족한 실정이다¹¹⁻¹⁴⁾. 따라서 본 저자들은 신이식 환자에서 이식 초기의 혈중 요산 수치와 사구체 여과율 변화량 및 이로 인한 이식신 생존율과의 관계에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 1월 1일부터 2004년 6월 30일까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 말기 신부전으로 신이식 수술을 시행 받았던 환자 중 14세 미만의 소아 환자를 제외한 총 245명의 환자를 대상으로 하였다. 타 병원 전원 등의 원인으로 추적 관찰이 불가능했던 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

본 연구는 후향적 연구로 의무기록을 검토를 통하여 신이식 당시의 연령, 성별, 그리고 체질량 지수 (Body mass index, BMI), 고혈압 및 당뇨 유무 등의 인구 통계학적 특성과 이식신 생존율에 미치는 인자로서 Human leucocyte antigen (HLA) 항원 적합도, 면역억제제의 종류, 급성 거부 반응의 발생 여부와 이식 당시의 공여자 및 수여자 나이, 이식 전 투석의 종류와 투석 기간 등에 대해서 조사하였으며, 이외에도 항고혈압제 및 이뇨제 사용 여부, allopurinol 사용 여부 등 이식신 기능 및 혈중 요산 수치에 영향을 미치는 인자에 대해서 조사하였다. 혈색소, 헤마토크릿, 혈청 크레아티닌, 총 단백질, 알부민, 요산, 중콜레스테롤, 칼슘, 그리고 인 등의 검사실 소견을 조사하였다.

급성 거부 반응의 진단은 이식 후 소변량의 감소, 이식신 부위의 임통, 발열 등의 임상 증상과 혈청 크레아티닌 수치의 상승, 신장 도플러 스캔 검사 및 신조직 검사 결과를 토대로 진단되었다.

고요산혈증은 이식 후 초기 6개월 간의 평균 요산 수치가 6.8 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다¹⁵⁾. 혈중 요산 수치는 이식 후 초기 6개월 간은 매달 측정하였으며, 그 이후에는 1년 간격으로 3년 동안 측정하였다. 이식 신기능은 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation을 사용하여 이식 후 3년간 사구체 여과율 변화량을 계산하여 평가하였다. 계산된 사구체 여과율은 이식 1개월 후 기초 신기능 값으로 보정하였다. 이식신 기능의 소실은 신기능의 상실로 투석 요법이 필요한 경우와 환자가 사망하였을 때로 하였다.

대상 환자는 신이식 후 초기 6개월 간의 평균 요산 수치를 기준으로 요산수치가 6.8 mg/dL 이상인 환자를 고요산혈증군 (hyperuricemia, HU), 그리고 6.8 mg/dL 미만인 환자를 비고요산혈증군 (non-hyperuricemia, non-HU)으로 분류하여 임상적 특성, 검사실 소견, 그리고 사구체 변화율 및 이식신 생존율을 비교하였다.

3. 통계 분석

모든 결과는 평균±표준편차 (SD) 또는 백분율 (%)로 나타내었다. 고요산혈증군과 비고요산혈증군 간의 비교는 연속 변수의 경우에는 t-test, 그리고 항목변수의 경우에는 Chi-

Square test를 이용하였다. 결과에 따른 생존율 분석은 Kaplan-Meier법으로 산출하였고 Cox proportional hazards model에 따른 통계 분석을 실시하였다.

모든 통계 분석은 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS Package (Window release Ver. 13.0) (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 수행되었으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 임상적 특성과 검사실 소견

본 연구의 대상 환자는 총 245명이었으며, 신이식 수여자 중 남자 162명 (66.1%), 여자 83명 (33.9%)이었고 공여자는 남자 134명 (54.7%), 여자 111명 (45.3%)였다. 이식 당시의 평균 연령은 수여자 40.2 ± 11.6 세, 공여자 36.2 ± 10.7 세이었다. 수여자의 평균 체질량 지수는 $22.0 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 신이식 수여자 중 고혈압의 과거력이 있었던 환자는 190명 (77.6%)이었으며, 당뇨의 과거력이 있었던 환자는 18명 (7.3%)이었다.

혈연간 이식이 164명 (66.9%), 비혈연간 이식이 81명 (33.1%)이었고 비혈연간 이식 중 사제 이식은 11명 (4.5%)이었다. 이식 전 투석을 시행 받은 환자는 총 211명이었고, 이중 172명 (70.2%)은 혈액 투석을, 39명 (15.9%)은 복막투석을 시행 받았다. 이식 전 평균 투석 기간은 20.9 ± 33.5 개월이었다. 급성 거부 반응은 총 30명 (12.2%)에서 발생하였으며 이중 22명 (73.3%)은 임상적으로만 진단되었고 나머지 8명 (26.7%)은 임상 증상과 함께 조직학적으로 확진 되었다.

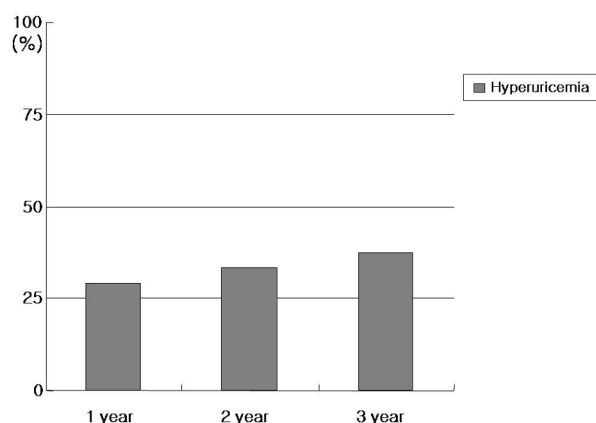


Fig. 1. Proportions of hyperuricemia in patients in the first 6 months after kidney transplantation.

신이식 당시의 혈중 요산 수치는 $7.1 \pm 2.0 \text{ mg/dL}$ 이었으나 신이식 1개월 후 혈중 요산 수치는 $5.2 \pm 1.3 \text{ mg/dL}$ 로 이식 당시에 비해 감소하였다. 그러나 신이식 1년 후에는 $6.2 \pm 1.6 \text{ mg/dL}$, 2년 후에는 $6.5 \pm 1.8 \text{ mg/dL}$, 그리고 3년 후에는 $6.7 \pm 1.9 \text{ mg/dL}$ 로 시간이 경과할 수록 혈중 요산 수치가 증가하는 경향을 보였다 (Table 1, Fig. 1).

2. 혈중 요산 수치에 따른 임상적 특성 및 검사실 소견의 차이

신이식을 받은 환자 245명 중 이식 초기 6개월 간 고요산혈증을 보인 환자는 55명으로 전체 24.4%에 해당하였다. 고요산혈증군 및 비고요산혈증군의 두 군간의 성별, 나이,

Table 1. Demographic Characteristics and Laboratory Findings of Renal Allograft Recipients (n=245)

Age (years)	40.2±11.7
Sex (Male:Female) (%)	162 (66.1):83 (33.9)
Body mass index (kg/m ²)	22.0±3.1
Deceased/living donor (%)	11 (4.5)/234 (95.5)
Related/unrelated donor (%)	164 (66.9)/81 (33.1)
Mode of dialysis pretransplantation	
Hemodialysis (%)	172 (70.2)
Peritoneal dialysis (%)	39 (15.9)
Duration of dialysis pretransplantation (mon)	20.9±33.5
History of hypertension (Y/N) (%)	190 (77.5)/55 (22.5)
History of DM (Y/N) (%)	18 (7.3)/227 (92.7)
Medication	
Allopurinol (Y/N) (%)	26 (10.6)/196 (80)
Diuretics (Y/N) (%)	64 (26.1)/161 (65.7)
Angiotensin converting enzyme inhibitors (Y/N) (%)	107 (43.7)/116 (47.3)
Acute graft rejection (Y/N) (%)	30 (12.2)/215 (87.8)
Hemoglobin (g/dL)	9.5±0.1
Hematocrit (%)	28.2±0.4
Creatinine (mg/dL)	11.5±3.5
Total protein (g/dL)	6.5±0.7
Albumin (g/dL)	3.8±0.4
Total cholesterol (g/dL)	163±4.2
Calcium (mg/dL)	9.2±1.0
Phosphorus (mg/dL)	6.0±0.2
Mean uric acid level	
Baseline (mg/dL)	7.1±2.0
First month (mg/dL)	5.2±1.3
First year (mg/dL)	6.2±1.6
Second year (mg/dL)	6.5±1.8
Third year (mg/dL)	6.7±1.9

All values are expressed as mean±SD

BMI, 고혈압, 당뇨, HLA DR 항원 적합도, 이식 전 투석의 종류와 기간, 인지오텐신 전환 효소 및 수용체 억제제의 사용, 이뇨제의 사용, 그리고 면역억제제의 종류는 통계적으로 차이가 없었다 ($p>0.05$). 급성 거부 반응은 고요산혈증군에서 8명 (14.5%), 비고요산혈증군에서 22명 (11.6%)이 각각 발생하였으나 두 군간의 유의한 차이는 없었다 ($p>0.05$). 혈액색소, 헤마토크릿, 총콜레스테롤, 칼슘, 그리고 인 등의 검사실 소견도 고요산혈증군과 비고요산혈증군 간의 유의한 차이는 없었다 ($p>0.05$). 그러나 이식 후 초기 6개월에 계산된 사구체 여과율은 고요산혈증군에서 비고요산혈증군에 비해

낮았고 혈청 크레아티닌 수치는 고요산혈증군에서 비고요산혈증군에 비해 높았으며 이는 통계학적으로 유의하였다 ($p<0.01$) (Table 2).

3. 혈중 요산 수치에 따른 사구체 변화량 사이의 관계

이식 후 초기 6개월 간의 혈중 요산 수치의 평균값과 사구체 여과율 변화량 사이에는 음의 상관관계가 있었다 ($r=-0.026$, $p<0.05$) (Fig. 2A). 이식 후 초기 6개월 간의 요산 수치가 높을 수록 6개월 이후 이식신의 사구체 여과율 변화

Table 2. Comparisons of Clinical and Laboratory Variables between the Patients with and without Hyperuricemia in Early Periods after Kidney Transplantation

	Patients with Hyperuricemia	Patients without Hyperuricemia	P
Age (yrs)	40.0±12.3	40.3±11.5	NS
Sex (M:F) (%)	39/16	123/67	NS
Body mass index (kg/m ²)	22.5±2.5	21.9±3.2	NS
Source of donor (Deceased/Living)	3/51	9/182	NS
HLA DR mismatch			
Full match (%)	17 (30.9)	40 (21.1)	NS
1-mismatch (%)	36 (65.5)	145 (76.3)	NS
2-mismatch (%)	2 (3.6)	5 (2.6)	NS
Mode of dialysis pretransplantation			
Hemodialysis (%)	41 (74.5)	130 (68.4)	NS
Peritoneal dialysis (%)	8 (14.5)	31 (16.3)	NS
No dialysis	6 (11.0)	29 (15.3)	NS
Duration of dialysis pretransplantation (mon)	20.2±36.8	21.2±32.7	NS
History of hypertension (Y/N)	7/48	58/176	NS
History of DM (Y/N)	8/47	10/180	NS
Medication			
Allopurinol (Y/N)	7/41	19/154	NS
Diuretics (Y/N)	13/37	50/124	NS
Angiotensin converting enzyme inhibitors (Y/N)	19/29	87/87	NS
Immunosuppressant Use (CsA/FK506)	31/24	129/61	NS
Acute graft rejection (Y/N)	8/47	22/168	NS
Laboratory findings at first 6 month post-transplantation			
Hemoglobin (g/dL)	13.4±0.2	13.5±0.3	NS
Hematocrit (%)	39.6±0.6	40.6±1.1	NS
Total protein (g/dL)	6.7±0.8	6.9±0.1	NS
Albumin (g/dL)	4.4±0.3	4.5±0.3	NS
Calcium (mg/dL)	9.7±0.8	9.8±0.9	NS
Phosphorus (mg/dL)	3.4±0.1	3.3±0.1	NS
Uric acid (mg/dL)	7.6±1.3	4.9±0.9	<0.01
Estimated GFR (mL/min/1.73m ²)	48.9±1.9	69.1±1.5	<0.01
Creatinine (mg/dL)			
at first 1 month post-transplantation	1.6±0.8	1.4±0.5	NS
at first 6 month post-transplantation	1.8±0.6	1.3±0.5	<0.01

All values are expressed as mean±SD

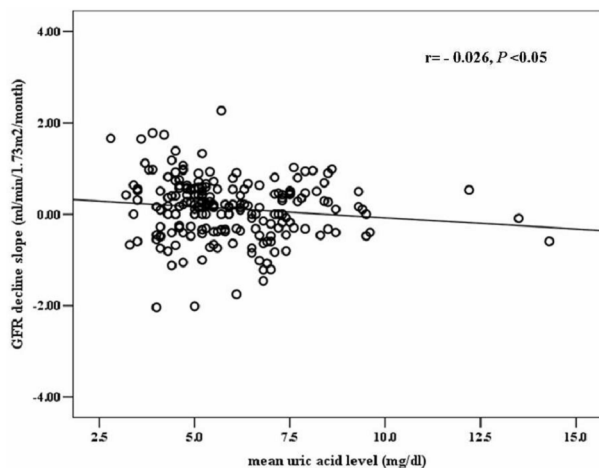


Fig. 2A. Correlation between changes of GFR and uric acid in the first 6 months after kidney transplantation. Abbreviation: GFR, glomerular filtration rate.

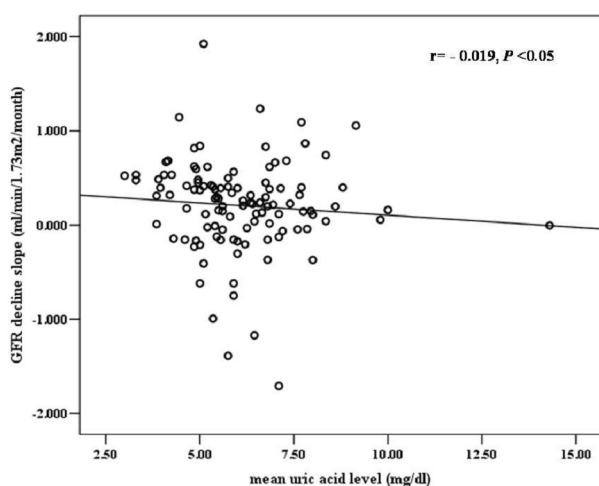


Fig. 2B. Correlation between changes of GFR and uric acid in the subgroup of GFR < 60 mL/min/1.73m² in the first 6 months after kidney transplantation. Abbreviation: GFR, glomerular filtration rate.

량 (GFR decline slope or Δ GFR)이 유의하게 빨리 감소하였다 (-0.055 vs. -0.363, $p=0.03$). 시구제 여과율에 따른 요산 배설의 차이에 의한 영향을 배제하기 위하여 시구제 여과율을 60 mL/min/1.73m² 이상과 이하의 두 개의 subgroup으로 나누어 비교한 결과, 시구제 여과율이 60 mL/min/1.73m² 이상인 경우에는 이식 6개월 이후의 평균 요산 수치와 시구제 여과율 변화량 사이에는 유의한 차이는 없었으나, 시구제 여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만인 경우에는 평균 요산 수치가 높을 수록 이식신의 시구제 여과율 변화량이 빨리 감소하였으며 이는 통계학적으로 유의하였다 ($r=-0.019$, $p<0.05$) (Fig. 2B). 또한, 시구제 여과율이 60 mL/min/1.73m²

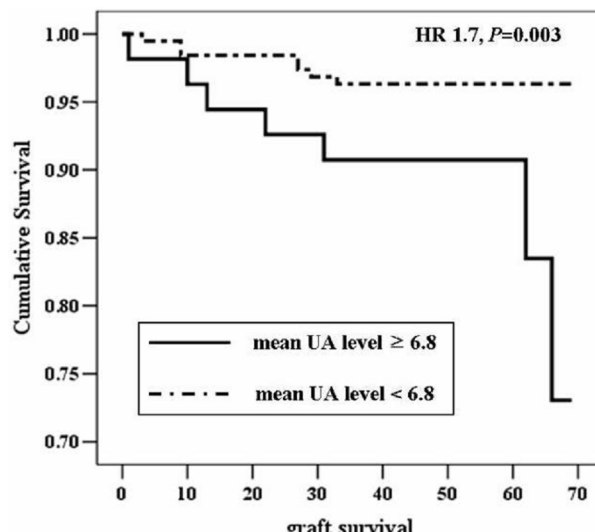


Fig. 3. Cumulative survival according to uric acid level after kidney transplantation after adjustment for age, body mass index, mode of dialysis, duration of dialysis pretransplantation, history of hypertension, diabetes, and medications. Abbreviations: HR; hazard ratio, UA; uric acid.

이미인 군에서 시구제 여과율이 60 mL/min/1.73m² 이상인 군에 비해 고요산혈증의 발생률이 높았다 (37.9% vs. 7.8%, $p<0.01$).

4. 이식 초기 혈중 요산 수치에 따른 이식신 생존율 분석

이식 초기의 혈중 요산 수치에 따른 이식신 생존율 (graft survival)을 살펴보고자 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 고요산혈증군과 비고요산 혈증군의 생존율을 비교하였다. 고요산혈증군은 비고요산혈증군에 비하여 이식 후 3년간 이식신 누적 생존율이 의미 있게 낮았다 (HR 1.7, $p=0.003$) (Fig. 3).

고 찰

고요산혈증은 신이식을 받은 환자에서 흔히 일어나는 합병증으로 calcineurin 억제제 등의 면역억제제 (특히 사이클로스포린)를 사용하는 환자의 약 55~80%에서 고요산혈증이 발생한다고 알려져 있으나^{16, 17)} 이뇨제의 사용, 이식신 부전, 그리고 비만 등 다른 위험요인들과도 밀접한 관련이 있다. 단 순하게 이식 신기능 저하시 신장에서의 요산 배설은 손상될 수 있으나, 혈중 크레아티닌 또는 크레아티닌 청소율과 혈중 요산 수치 사이의 관련성을 항상 찾을 수는 없다는 연구 결과들은 신부전이 혈중 요산 수치를 증가시키는 주된 혹은 유

일한 결정인자가 아님을 시사한다^{13, 18)}.

본 연구에서 이식 후 요산 수치의 증가 및 고요산혈증의 발생 양상은 이전에 보고되었던 연구들과 유사하여^{18, 19)}, 이식 후 시간이 경과할수록 혈중 요산 수치가 증가하는 경향을 보였다. Armstrong 등은 싸이클로스포린을 사용한 환자에서 탁클로리무스 (Tacrolimus)를 사용한 환자에 비해서 혈중 요산 수치가 더 높았다고 보고하였다¹⁹⁾. 그러나 Kanbay 등은 신이식 후 탁클로리무스를 사용한 환자 및 싸이클로스포린을 사용한 환자의 요산 수치를 비교하였을 때 두 군에서 모두 요산 수치는 의미 있게 증가하였지만 두 군간 요산 수치의 차이는 없다고 보고하였다²⁰⁾. 본 연구에서도 Kanbay 등의 보고와 비슷한 결과를 보였는데 면역억제제 종류에 따른 혈중 요산 수치는 통계학적 의미는 없었으며, 이노제 및 체질량 지수에 따른 혈중 요산 수치 또한 통계학적 의미가 없었다.

고요산혈증은 일반인에서 뿐만 아니라 고혈압, 심부전, 말기 신부전이 있는 환자에서 신질환의 진행과 심혈관계 질환의 발병 및 사망률에 대한 독립적인 위험요인으로 제기되면서 여러 연구에서 고요산혈증의 중요성에 대한 관심이 커지고 있다^{2, 5, 8, 21)}. Mazzali 등은 동물 모델에서 고요산혈증이 요산 결정체의 침착과는 독립적으로 신장 내 간질의 섬유화를 초래한다고 보고하였다^{22, 23)}. 요산이 증가함으로써 신소상을 악화시키는 기전은 전신성 고혈압 및 사구체 내의 압력을 증가시키는 레닌-안지오텐신 계의 활성화에 의한 혈액동맥적 효과와 cyclooxygenase-2의 활성화에 의한 신장 및 혈관 세포의 직접적인 섬유화에 의한다고 알려져 있다^{21, 24)}. 이외에도 요산이 혈관근육세포의 증식에 관여하고 pro-inflammatory cytokine의 발현을 유도한다는 주장도 있다^{3, 5, 11)}.

이식 환자에서도 고요산혈증은 이식신 기능 악화 및 이식신 소실에 영향을 끼칠 뿐만 아니라 임상적으로 중요한 문제로 생각되나 이식 신기능에 대한 고요산혈증의 영향에 대해서 일부 연구가 있었지만 아직까지는 미흡한 실정이며 논란이 많다¹¹⁻¹⁴⁾. Gores 등은 고요산혈증이 있는 신이식 환자의 정상 요산 수치를 보이는 신이식 환자에서의 혈청 크레아티닌 수치를 비교한 결과 두 수치 사이에는 큰 차이가 없었으며, 신이식 후 발생한 무증상 고요산혈증은 이식신 기능에 나쁜 영향을 주지 않는다고 보고하였다¹³⁾. 반면에 Gerhardt 등은 정상 요산 수치의 환자와 비교한 결과 고요산혈증의 환자에서 시간이 경과할수록 이식신 생존율이 현저히 감소한다고 보고하면서, 요산 수치가 이식신 생존율에 대한 독립적인 예측인자로 제시하였다¹⁴⁾. 그러나 이들은 고요산혈증이 이식

신 기능 부전에 대한 위험요인인지 아니면 사구체 여과율의 감소에 대한 단순한 표지자인지에 대해 명확히 밝히지는 못하였다¹⁴⁾. 이에 반해 Armstrong 등은 기초 신기능을 보정하여 계산된 추적 관찰 당시의 사구체 여과율과 혈중 요산 수치 사이에 독립적인 관계가 있음을 보고하였는데, 이는 요산이 이식신 기능에 대한 독립적인 위험요인이라는 것을 제안한 연구 결과이다¹⁹⁾.

본 연구에서는 이식 후 초기 6개월 간의 혈중 요산 수치와 사구체 여과율 변화량 사이에는 음의 상관관계 ($r=-0.026$, $p<0.05$)가 있었으며 이식 후 초기 6개월 간의 요산 수치가 높을수록 이후 이식신의 사구체 여과율이 빨리 감소하는 경향을 보였다 (-0.055 vs. -0.363 , $p=0.03$). 또한 이식 초기 6개월 간 혈중 요산 수치가 높은 군이 혈중 요산 수치가 낮은 군에 비하여 이식 후 3년 간 이식신 누적 생존율이 의미 있게 낮았다 (HR 1.7, $p=0.003$). 이는 이식신 생존율에 영향을 미치는 요소인 공여자의 나이, HLA 적합도, 이식 전 투석 종류 및 기간, 고혈압 및 당뇨병의 병력, 그리고 급성 거부 반응 여부 등을 보정하여 얻은 결과로 기존의 Gerhardt 등에 의한 연구 결과와 유사하나¹⁴⁾ Armstrong 등의 연구 결과를 근거로 하여¹⁹⁾ 기초 신기능을 보정하여 계산된 사구체 여과율을 사용함으로써 요산이 이식신 기능에 대한 독립적인 위험요인임을 고려하였다는 점에서 차이가 있으며 이식 초기의 요산 수치가 향후 이식신의 생존율을 예측할 수 있었다는 점에서 그 의미가 있다고 하겠다.

그렇지만 본 연구의 subgroup 연구 결과에서 보였던 것처럼 사구체 여과율이 $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 이상인 경우에는 이식 후 초기 6개월 동안의 평균 요산 수치와 사구체 여과율 변화량 사이에는 의미가 없었고, 사구체 여과율이 $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 미만인 즉, stage 3 이상의 이식 신부전이 있을 때 평균 요산 수치가 높을수록 사구체 여과율이 유의하게 빨리 감소하는 결과를 보였다는 점에서 이식 초기의 신기능이 stage 3 이상으로 저하된 환자에서만 적용할 수 있다는 점에서 한계가 있다고 할 수 있다²⁵⁾. 앞서 언급했듯이 정상 신기능을 가진 환자에서도 고요산혈증이 신질환의 진행과 관련이 있다는 일부 연구들도 있으나 아직까지는 이에 대한 논란이 많은 상태로 이 부분에 대해서는 보다 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 본 연구는 추적 관찰 기간이 3년으로 비교적 짧았고 이식신 기능 평가시 MDRD equation을 사용하여 계산하는 간접적 방법을 사용함으로써 실제 신기능을 과소 또는 과대 평가하였을 수 있었으며 이식신 기능 악화시 이식신에 대한

요산의 직접적 영향을 확인하기 위한 조직학적 검사를 시행하지 못했다는 점에서 한계가 있다.

결론적으로 본 연구 결과에 의하면 신장이식 환자에 있어서 이식 초기에 고요산혈증이 발생한 경우에는 사구체 여과율이 빨리 감소할 가능성이 있음을 예상할 수 있을 것이며, 특히 이식 후 초기의 이식신 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만으로 이식신 기능이 저하된 환자에서 고요산혈증이 발생한 경우에 이러한 사구체 여과율의 감소가 더 현저할 것을 예상할 수 있을 것이다. 궁극적으로는 이러한 환자에서 이식신 생존률이 낮을 것으로 예측할 수 있겠으나 이에 대해서는 향후 신조직 검사를 근거로 한 전향적이고 보다 장기적인 추적 연구가 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 이식 초기 신기능이 저하된 환자에서 고요산혈증이 있는 경우에는 이식 초기부터 향후 이식 신기능 악화에 대한 심각한 주의가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 혈중 요산의 증가는 신질환의 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있으나 신기능의 악화 및 진행과의 관련성에 대해서는 아직까지 논란이 많은 상태이다. 신이식 환자에서 고요산혈증은 흔히 일어나는 합병증으로 본 저자들은 신이식 환자에서 이식 초기의 혈중 요산 수치와 사구체 여과율(Glomerular filtration rate, GFR) 변화량 및 이식신 생존율과의 관계에 대해 알아보려고 하였다.

방 법 : 2002년부터 2004년까지 연세대학교 의과대학 신촌 세브란스 병원에서 신이식을 시행 받은 245명의 환자를 대상으로 이식 초기의 혈중 요산 수치 및 이식 신기능을 평가하였다. 이식 후 초기 6개월 간의 평균 요산 수치가 6.8 mg/dL 이상인 경우를 고요산혈증으로 정의하였다. 이식 후 이식 신기능은 Modification of Diet in Renal disease (MDRD) Study equation을 사용하여 3년 간의 GFR 변화량을 계산하여 평가하였다.

결 과 : 신이식을 받은 환자 245명 중 이식 초기 6개월 간 고요산혈증을 보인 환자는 55명으로 전체 24.4%에 해당하였다. 성별, 나이, BMI, 고혈압, 인지오텐신 전환 효소 및 수용체 억제제의 사용, 이뇨제의 사용, 면역억제제의 종류는 GFR 차이에 따른 이식 초기의 요산 수치에 영향을 주지는 않았다($p>0.05$). 이식 후 초기 6개월 간의 요산 수치가 높을수록 6개월 이후 이식신의 사구체 여과율 변화량(GFR slope)이 빨리 감소하는 경향을 보였으며 두 군간의 차이는 통계학적

으로 유의하였다(-0.055 vs. -0.363 , $p=0.03$). 고요산혈증 군과 비고요산혈증군의 생존율을 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 분석한 결과, 고요산혈증군이 비고요산혈증군에 비하여 이식 후 3년간 이식신 누적 생존율이 의미 있게 낮았다(HR 1.7, $p=0.003$).

결 론 : 이식 초기 6개월 간의 요산 수치가 이식신의 사구체 여과율 변화량 및 이식신 생존율과 관계가 있었으며 이는 또한 이식신 생존율과 관계가 있었다. 하지만 본 연구결과를 비교적 짧은 3년 간의 이식신 생존율을 살펴본 바, 보다 장기적인 추적 연구가 도움이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Feig DI, Mazzali M, Kang DH, Nakagawa T, Price K, Kannelis J, Johnson RJ: Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 17 (4 Suppl 2): S69-S73, 2006
- 2) Kanellis J, Feig DI, Johnson RJ: Does asymptomatic hyperuricaemia contribute to the development of renal and cardiovascular disease? An old controversy renewed. *Nephrology* (Carlton) 9:394-399, 2004
- 3) Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:2888-2897, 2002
- 4) Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, Kestenbaum B, Carney JK, Fried LF: Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 50:239-247, 2007
- 5) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S: Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 44:642-650, 2004
- 6) Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB: Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 33:225-234, 1999
- 7) Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A: Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 15: 34-42, 2000
- 8) Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G: Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: Two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 31:318-321, 2001
- 9) Fessel WJ: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 67:74-82, 1979
- 10) Yu TF, Berger L: Impaired renal function gout: Its

- association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med* 72:95-100, 1982
- 11) Kang DH, Nakagawa T: Uric acid and chronic renal disease: Possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol* 25:43-49, 2005
- 12) Mazzali M: Uric acid and transplantation. *Semin Nephrol* 25:50-55, 2005
- 13) Gores PF, Fryd DS, Sutherland DE, Najarian JS, Simmons RL: Hyperuricemia after renal transplantation. *Am J Surg* 156:397-400, 1988
- 14) Gerhardt U, Grosse H, Ttmann M, Hohage H: Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 13:375-379, 1999
- 15) Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 353:2450-2461, 2005
- 16) Perico N, Codreanu I, Caruso M, Remuzzi G: Hyperuricemia in kidney transplantation. *Contrib Nephrol* 147:124-131, 2005
- 17) Delaney V, Sumrani N, Daskalakis P, Hong JH, Sommer BG: Hyperuricemia and gout in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 24:1773-1774, 1992
- 18) West C, Carpenter BJ, Hakala TR: The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 10:369-372, 1987
- 19) Armstrong KA, Johnson DW, Campbell SB, Isabel NM, Hawley CM: Does uric acid have a pathogenetic role in graft dysfunction and hypertension in renal transplant recipients? *Transplantation* 80:1565-1571, 2005
- 20) Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Uslugullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M: Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 37:3119-3120, 2005
- 21) Akgul A, Bilgic A, Ibis A, Ozdemir FN, Arat Z, Haberal M: Is Uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant recipients? *Transplantation Proc* 39: 1023-1026, 2007
- 22) Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 38: 1101-1106, 2001
- 23) Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ: Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 282:F991-F997, 2002
- 24) Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, Nakagawa T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J: Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F1105-F1110, 2002
- 25) National kidney foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1): S1-S266, 2002